

# Wirkstoff AKTUELL

EINE INFORMATION DER KBV IM RAHMEN DES § 73 (8) SGB V IN ZUSAMMENARBEIT MIT DER ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT ONLINE UNTER: [HTTP://AIS.KBV.DE](http://ais.kbv.de)

## Budesonid/Formoterol

(Symbicort® Turbohaler® 80/4,5 Mikrogramm/Dosis Pulver zur Inhalation;  
Symbicort® Turbohaler® 160/4,5 Mikrogramm/Dosis Pulver zur Inhalation;  
Symbicort® Turbohaler® 320/9 Mikrogramm/Dosis Pulver zur Inhalation)

Bei der Behandlung des Asthma bronchiale ist die fixe inhalative Kombination eines topisch wirksamen Glukokortikosteroids mit einem langwirksamen Beta-2-Agonisten in ihrer Wirksamkeit vergleichbar mit derjenigen der freien Kombination der Einzelwirkstoffe. Die Kombination inhalatives Glukokortikosteroid plus langwirksamer Beta-2-Agonist sollte nur für mittelgradiges und schwergradiges Asthma (entsprechend den Stufen 3 bis 5 des Stufenschemas medikamentöse Langzeittherapie des Asthmas) verordnet werden.

### Indikation\*

Behandlung von Asthma, bei der die Anwendung eines inhalativen Glukokortikosteroids und eines langwirksamen Beta-2-Agonisten in Kombination angezeigt ist:

- Patienten, die mit inhalativen Glukokortikosteroiden und kurz wirksamen Beta-2-Agonisten zur bedarfsweisen Inhalation nicht ausreichend eingestellt sind.
- Patienten, die mit inhalativen Glukokortikosteroiden und langwirksamen Beta-2-Agonisten in Kombination ausreichend eingestellt sind.

### Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

- Standardtherapie bei mittelgradigem und schwergradigem Asthma bronchiale (entsprechend den Stufen 3 bis 5 des Stufenschemas medikamentöse Langzeittherapie des Asthmas) ist die Kombination von inhalativen Glukokortikosteroiden (ICS) und langwirksamen Beta-2-Agonisten (LABA). Mit der Anwendung von langwirksamen Beta-2-Agonisten kann beim Asthma bronchiale der Stufen 3 bis 5 die Dosismenge an ICS reduziert werden, ohne dass häufigere Exazerbationen oder eine Verschlechterung der Krankheitskontrolle auftreten. In den Stufen 3 bis 5 ist die Kombination aus ICS und LABA wirksamer als die Kombination ICS/Montelukast oder ICS/Theophyllin und auch wirksamer als die Dosiserhöhung des ICS (1–3).
- Standardtherapie bei leichtgradigem und mittelgradigem Asthma bronchiale (entsprechend den Stufen 1 und 2 des Stufenschemas medikamentöse Langzeittherapie des Asthmas) ist die bedarfsweise Anwendung eines kurzwirksamen Beta-2-Agonisten und in Stufe 2 die Dauerbehandlung mit einem niedrigdosierten ICS. Die Kombinationen von ICS plus LABA bringen keinen zusätzlichen Nutzen und sollten bei diesen Schweregraden des Asthma bronchiale nicht eingesetzt werden.
- Die fixe inhalative Kombination von Budesonid und Formoterol zeigt gegenüber der freien inhalativen Kombination beider Wirkstoffe keinen Zusatznutzen (1;2). Die patientenindividuelle Flexibilität einer Dosisanpassung sowohl des ICS als auch des LABA ist bei der fixen Kombination aber eingeschränkt (4). In Einzelfällen kann der Einsatz der fixen Kombination zur Verbesserung der Therapieadhärenz von Vorteil sein.
- Ein Unterschied im Nutzen der fixen inhalativen Kombination von Budesonid und Formoterol gegenüber der fixen inhalativen Kombination von Fluticason und Salmeterol oder Beclomethason und Formoterol ist nicht belegt (1;2).

### Wirkungsweise

*Budesonid* hemmt die Entzündungszellen und unterdrückt die Ausschüttung von Mediatoren, insbesondere von Zytokinen, aus den Alveolarmakrophagen. Es reduziert die Schleimproduktion und Ödembildung, verbessert die mukoziliäre Clearance, verstärkt (z. T. durch vermehrte Expression von Beta-Adrenozeptoren) die Wirkung von Beta-2-Agonisten. Die durchschnittliche Deposition von inhaliertem Budesonid in der Lunge liegt bei 32–44 %. Budesonid wird in der Leber durch CYP3A4 metabolisiert. Die Metaboliten von Budesonid werden als solche oder konjugiert im Urin ausgeschieden.

*Formoterol* ist ein überwiegend selektiver Beta-2-Agonist. Die Bronchodilatation tritt 1–3 Minuten nach Inhalation ein und hält im Mittel 12 Stunden an. Nur ein Teil der inhalierten Menge (10–30 %) erreichen die Bronchialschleimhaut, der übrige Anteil wird verschluckt und im Gastrointestinaltrakt resorbiert. Formoterol wird primär über eine direkte Glukuronidierung metabolisiert und mit einer Halbwertszeit von 5 Stunden vorwiegend renal ausgeschieden. Verschlucktes und gastrointestinally resorbiertes Formoterol besitzt nur eine kurze Wirkdauer als Bronchodilatator.

### Wirksamkeit

*Asthma*: In zwei doppelblinden randomisierten kontrollierten Studien erhielten 362 bzw. 456 Patienten mit Asthma bronchiale (mittlere FEV<sub>1</sub> 73,8 % bzw. 66 %) 12 Wochen das Kombinationspräparat Budesonid/Formoterol (2 x tägl. 160 µg/4,5 µg bzw. 2 x tägl. 320 µg/9 µg) oder Budesonid plus Formoterol (2 x tägl. 160

µg/4,5 µg bzw. 2 x tägl. 400 µg/9 µg) über zwei Inhaler oder Budesonid (2 x tgl. 200 µg bzw. 2 x tägl. 400 µg) jeweils als Pulver zur Inhalation. Der morgendliche expiratorische Spitzenfluss (PEF) war primärer Endpunkt. In der Studie mit 362 Patienten war der Anstieg des morgendlichen PEF (32,0 l/min bzw. 35,7 l/min)

\* Symbicort® Turbohaler® 160/4,5 Mikrogramm/Dosis und 320/9 Mikrogramm/Dosis Pulver zur Inhalation sind auch zur symptomatischen Behandlung von Patienten mit schwerer COPD (FEV<sub>1</sub> < 50 % des Normwertes) und wiederholten Exazerbationen in der Vorgeschichte, die trotz einer regelmäßigen Behandlung mit langwirksamen Bronchodilatoren erhebliche Symptome aufweisen, zugelassen.

unter der freien und fixen Kombination von Budesonid und Formoterol signifikant höher als unter der alleinigen Gabe von Budesonid (0,2 l/min; jeweils  $p < 0,001$ ) (6). In der Studie mit 456 Patienten zeigte sich ebenfalls unter der freien und fixen Kombination von Budesonid und Formoterol ein signifikant höherer

Anstieg des am Morgen gemessenen PEF (37,4 l/min bzw. 36,2 l/min) im Vergleich zu der alleinigen Applikation von Budesonid (4,5 l/min;  $p < 0,001$ ) (7). In diesen Studien fand sich hinsichtlich des primären Endpunktes kein Unterschied zwischen den fixen und freien Kombinationen aus ICS und LABA.

## Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen (8–10)

### □ Nebenwirkungen

- **Häufig** ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): Palpitationen, Candida-Infektionen der Mund- und Rachenschleimhaut, Kopfschmerzen, Tremor, leichte Reizung des Rachens, Husten, Heiserkeit
- **gelegentlich** ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ): Tachykardie, Übelkeit, Muskelkrämpfe, Schwindel, Erregung, Unruhe, Nervosität, Schlafstörungen, Blutergüsse
- **selten** ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ): Vorhofflimmern, supraventrikuläre Tachykardie, Extrasystolen, Exantheme, Urtikaria, Juckreiz, Dermatitis, Angioödem, Hypokaliämie, Bronchospasmus
- **sehr selten** ( $< 1/10.000$ ): Angina pectoris, Anzeichen oder Symptome systemischer Kortikosteroidwirkungen (einschließlich Unterfunktion der Nebenniere) bei Tagesdosen ab 1,0 mg, Störungen des Geschmackssinns, Depression, Verhaltensstörungen (hauptsächlich bei Kindern), Blutdruckschwankungen

### □ Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- Überprüfung der Notwendigkeit der Gabe von ICS bei offener oder geschlossener Lungentuberkulose, Mykosen und viralen Infektionen der Atemwege.
- Vorsicht bei der Anwendung von Formoterol bei Patienten mit verlängertem QTc-Intervall. Formoterol kann selbst eine Verlängerung des QTc-Intervalls hervorrufen.
- Vermeidung der gleichzeitigen Behandlung von Budesonid/Formoterol mit Itraconazol und Ritonavir oder anderen potenten CYP3A4-Inhibitoren (Erhöhung des Plasmaspiegels von Budesonid).
- Schwangerschaft und Stillzeit
  - Während der Schwangerschaft und Stillzeit sollte eine Therapie mit Budesonid/Formoterol nur dann angewendet werden, wenn der Nutzen die möglichen Risiken überwiegt. Es sollte die niedrigste wirksame Dosis an Budesonid eingesetzt werden, die nötig ist, um eine adäquate Kontrolle der obstruktiven Symptome zu gewährleisten.

## Kosten

Der Einsatz der fixen Kombination von ICS und LABA bringt gegenüber der freien Kombination beider Wirkstoffgruppen keine Kostenersparnis.

| Kombinationspräparate (ICS + LABA) |  |                          |  |                                  |
|------------------------------------|--|--------------------------|--|----------------------------------|
| Wirkstoff                          | Präparat   | DDD-Angaben <sup>1</sup> | Dosis <sup>2</sup> pro Tag             | Kosten pro Jahr [€] <sup>3</sup> |
| Budesonid/<br>Formoterol           | Symbicort® Turbohaler®<br>Pulver zur Inhalation            | –                        | 2 x 80 µg/4,5 µg <sup>4</sup>          | 362,67                           |
|                                    |  |                          | 2 x 160 µg/4,5 µg <sup>5</sup>         | 420,74                           |
|                                    |  |                          | 2 x 320 µg/9 µg <sup>6</sup>           | 859,41                           |
| Beclometason/<br>Formoterol        | Foster® Druckgasinhalation,<br>Inuvair® Druckgasinhalation | –                        | 2 x 100 µg/6 µg                        | 312,32                           |
| Salmeterol/<br>Fluticason          | Viani® Diskus®,<br>atmadisc® Diskus®                       | –                        | 2 x 50 µg/100 µg                       | 569,12                           |
|                                    |  |                          | 2 x 50 µg/250 µg                       | 856,94                           |
|                                    |  |                          | 2 x 50 µg/500 µg                       | 1346,20                          |
| Salmeterol/<br>Fluticason          | Seretide® Diskus<br>Inhalationspulver                      | –                        | 2 x 50 µg/250 µg                       | 762,04                           |
|                                    |  |                          | 2 x 50 µg/500 µg                       | 1148,86                          |
| ICS                                |  |                          |  |                                  |
| Budesonid                          | Pulmicort® Turbohaler®                                     | 800 µg                   | 2 x 200 µg<br>1 x 400 µg               | 129,03<br>96,58                  |
| Budesonid                          | Generikum  | 800 µg                   | 2 x 100 µg<br>2 x 200 µg<br>1 x 400 µg | 81,87<br>73,50<br>79,08          |
| LABA                               |  |                          |  |                                  |
| Formoterol                         | Oxis® Turbohaler®<br>Pulver zur Inhalation                 | 24 µg                    | 2 x 6 µg<br>2 x 12 µg                  | 308,02<br>420,03                 |
| Formoterol                         | Generikum  | 24 µg                    | 2 x 6 µg<br>2 x 12 µg                  | 255,80<br>297,29                 |

Stand Lautertaxe: 01.04.2009

<sup>1</sup>nach (5); <sup>2</sup>Dosierung gemäß Fachinformation; <sup>3</sup>Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt; <sup>4</sup>Einzeldosis Symbicort® Turbohaler® 80/4,5 µg/Dosis entspricht Turbohaler-Monopräparaten mit 100 µg Budesonid bzw. 6 µg Formoterolhemifumarat; <sup>5</sup>Einzeldosis Symbicort® Turbohaler® 160/4,5 µg/Dosis entspricht Turbohaler-Monopräparaten mit 200 µg Budesonid bzw. 6 µg Formoterolhemifumarat; <sup>6</sup>Einzeldosis Symbicort® Turbohaler® 320/9 µg/Dosis entspricht Turbohaler-Monopräparaten mit 400 µg Budesonid bzw. 12 µg Formoterolhemifumarat.

## Literatur

1. IQWiG: Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale. Abschlussbericht. IQWiG-Berichte - Jahr: 2007 Nr. 20. Auftrag A05-13. Version 1.0. Stand: 30. März 2007.
2. IQWiG: Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale - Ergänzungsauftrag. Abschlussbericht. Auftrag A07-01. Version 1.0. Stand: 05. September 2008.
3. Bundesärztekammer, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Kassenärztliche Bundesvereinigung: Nationale Versorgungsleitlinie Asthma, Langfassung, Konsultationsfassung, Version Konsultation 1.0, 2. Auflage: [http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/asthma/pdf/nvl\\_asthma\\_lang.pdf](http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/asthma/pdf/nvl_asthma_lang.pdf). Stand: 09. Februar 2009. Zuletzt geprüft: 09. März 2009.
4. Buhl R, Berdel D, Criée CP et al.: [Guidelines for diagnosis and treatment of asthma patients]. Pneumologie 2006; 60: 139-177.
5. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiAO): Anato-
6. Zetterstrom O, Buhl R, Mellem H et al.: Improved asthma control with budesonide/formoterol in a single inhaler, compared with budesonide alone. Eur Respir J 2001; 18: 262-268.
7. Jenkins C, Kolarikova R, Kuna P et al.: Efficacy and safety of high-dose budesonide/formoterol (Symbicort) compared with budesonide administered either concomitantly with formoterol or alone in patients with persistent symptomatic asthma. Respirology 2006; 11: 276-286.
8. AstraZeneca: Fachinformation "Symbicort® Turbohaler® 80/4,5 Mikrogramm/Dosis Pulver zur Inhalation. Stand: Mai 2008.
9. AstraZeneca: Fachinformation "Symbicort® Turbohaler® 160/4,5 Mikrogramm/Dosis Pulver zur Inhalation. Stand: Mai 2008.
10. AstraZeneca: Fachinformation "Symbicort® Turbohaler® 320/9 Mikrogramm/Dosis Pulver zur Inhalation. Stand: Mai 2008.